

博士(医学) 松浦 駿

論文題目

SGOL1 variant B induces abnormal mitosis and resistance to taxane in non-small cell lung cancers
(非小細胞肺癌における SGOL1 variant B が異常体細胞分裂とタキサン耐性を誘導する)

論文審査の結果の要旨

癌治療においては、大規模ランダム化臨床研究にてエビデンスの得られた治療法が推奨される一方で、治療前に各個体別に効果を予測する個別化治療の研究も推進されている。進行性非小細胞肺癌の標準的治療は、EGFR 遺伝子変異や ALK 融合遺伝子を有する症例に対して分子標的治療が推奨され、標的遺伝子が認められない症例には白金製剤とタキサン系薬剤の併用化学療法が推奨されるが、治療効果予測に有効な指標遺伝子はない。そこで、申請者は Shugoshin-like 1 (SGOL1)に着目し、非小細胞肺癌における SGOL1 の臨床的意義と分子病理学的変化ならびに腫瘍特異的に発現する SGOL1 variant B (SGOL1-B) の発現量による肺癌細胞株のタキサン系薬剤感受性などに関して検討した。

その結果、非小細胞肺癌での SGOL1 mRNA 量は正常部に比べ腫瘍部で高発現し、variant 解析で SGOL1-B が一部の腫瘍で特異的に発現 (24/82 例) し、発現の有無別背景因子で喫煙歴と EGFR 遺伝子野生型に有意差を認めた。FISH 法による癌関連遺伝子領域の増幅は調べた 5 つの遺伝子領域いずれかの増幅と SGOL1-B 発現例の関連を認めた。SGOL1-B 発現ベクターあるいは control ベクター導入の ACC-LC-176 細胞の観察で、前者に中心小体の増幅、分裂前中期の染色体整列異常を呈し、コヒーシン複合体による接着維持の保護機能低下を認めた。SGOL1-B mRNA 量の異なる細胞株にタキサン系薬剤を投与する薬剤感受性試験では、低発現の細胞株はタキサンに感受性があり、高発現の細胞株は抵抗性を示した。この SGOL1 と肺癌の関連性の研究報告は過去にない、臨床的に非小細胞肺癌治療のテーラーメイド医療に繋がる可能性を示した点を審査委員会では高く評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 大園 誠一郎

副査 前川 真人 副査 山下 修平